

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Motoyuki NAKAMURA, et al.
SERIAL NO: New Application
FILED: Herewith
FOR: ANALGESIC AGENT

GAU:
EXAMINER:



REQUEST FOR PRIORITY

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number, filed, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number, filed, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e).
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
Japan	2000-013449	January 21, 2000

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number .
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
(B) Application Serial No.(s)
 - ☐ are submitted herewith
 - ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Norman F. Oblon

Registration No. 24,618

C. Irvin McClelland
Registration Number 21,124



22850

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

Jc997 U.S. PRO
09/765425
01/22/01

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2000年 1月21日

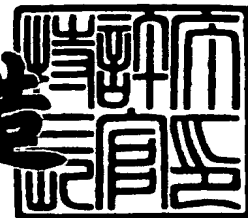
出 願 番 号
Application Number: 特願2000-013449

出 願 人
Applicant(s): 正和薬品株式会社

2000年 7月14日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3055004

【書類名】 特許願

【整理番号】 12328201

【提出日】 平成12年 1月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K

【発明の名称】 鎮痛作用剤

【請求項の数】 5

【発明者】

 【住所又は居所】 熊本県熊本市平成 2 - 1 1 - 2 0 ルネッサンス平成 4
 0 5 号

 【氏名】 中 村 基 之

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県北茨城市大津町北町 1 - 1 - 8

 【氏名】 吉 澤 豊 吉

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県北茨城市磯原町磯原 5 - 1 0 2

 【氏名】 遅 玉 明

【発明者】

 【住所又は居所】 熊本県熊本市長嶺東 2 - 4 1 - 4

 【氏名】 野 原 稔 弘

【発明者】

 【住所又は居所】 宮城県仙台市泉区高森 7 - 3 - 1

 【氏名】 櫻 田 忍

【特許出願人】

 【識別番号】 396024347

 【住所又は居所】 東京都港区芝大門 1 丁目 1 2 番 1 5 号

 【氏名又は名称】 正和薬品株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100064285

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐 藤 一 雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100067079

【弁理士】

【氏名又は名称】 小 野 寺 捷 洋

【選任した代理人】

【識別番号】 100091487

【弁理士】

【氏名又は名称】 中 村 行 孝

【選任した代理人】

【識別番号】 100094640

【弁理士】

【氏名又は名称】 紺 野 昭 男

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004444

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

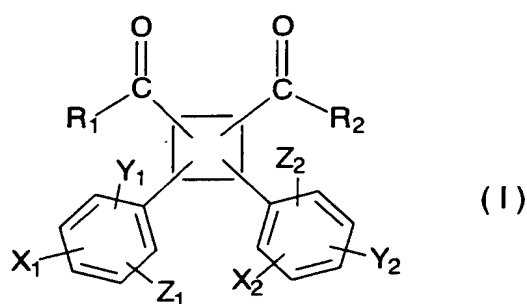
【発明の名称】 鎮痛作用剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) で示される置換ジフェニル基含有シクロブタンジカルボン酸誘導体を有効成分として含んでなる、鎮痛作用剤。

【化 1】



〔式中、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 および Z_2 は同一または異なってもよくて、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基または含窒素基を表し、 R_1 および R_2 は互いに同一でも異なってもよくて、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、テルペンオキシ基、糖類または含窒素基を表す〕。

【請求項 2】

式 (I) において、 $X_1 = X_2$ 、 $Y_1 = Y_2$ 、 $Z_1 = Z_2$ である、請求項 1 に記載の鎮痛作用剤。

【請求項 3】

X_1 、 Y_1 および Z_1 のいずれか一つ、ならびに X_2 、 Y_2 および Z_2 のいずれか一つが共に、水酸基またはハロゲン原子のいずれかであり、他が水素原子である、請求項 1 および 2 に記載の鎮痛作用剤。

【請求項 4】

R_1 および R_2 が、それぞれ水酸基、メトキシ基およびニトロフェノキシ基のいずれかである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の鎮痛作用剤。

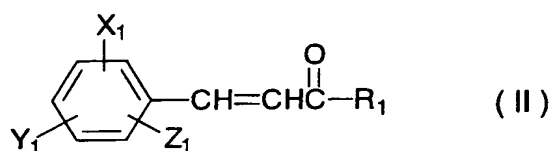
【請求項 5】

下記式(II)で示されるケイ皮酸誘導体を用意する工程、

この誘導体を有機溶媒中に分散させた後、これに光照射を行って光二量化反応を進行させる工程、

を含んでなる、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の鎮痛作用剤用シクロブタンジカルボン酸誘導体の製造方法。

【化 2】



[式中、 X_1 、 Y_1 および Z_1 は同一または異なってもよくて、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基または含窒素基を表し、 R_1 は水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アリアルコキシ基、テルペンオキシ基、糖類または含窒素基を表す]。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】

発明の分野

本発明は、鎮痛作用剤およびその鎮痛作用剤に使用される誘導体の製造方法に関するものである。詳しくは、本発明は、特定の化学構造式を有する、置換ジフェニル基含有シクロブタンジカルボン酸誘導体を有効成分として含んでなる鎮痛作用剤その鎮痛作用剤用の該誘導体の製造方法に関するものである。

【0002】

背景技術

一般的に、鎮痛薬とは、意識を消失させることなく疼痛感を消失させ、あるいは和らげる薬物のことをいい、一般的に、モルヒネなどのような中枢神経に働くとされる麻薬性鎮痛薬、アスピリンやインドメタシンなどの非麻薬性鎮痛薬、および麻薬性鎮痛薬に類似した機序から鎮痛作用を現す麻薬拮抗性鎮痛薬、等に分

類される。

【0003】

このうち、モルヒネは、鎮痛薬として紀元前から現在においても未だ頻繁に使用されている植物由来の成分であり、痛みを持つ患者のクオリティ・オブ・ライフ (Quality of Life(QOL)) の向上に大変重要とされている。

一般的に、モルヒネは、癌性疼痛、手術後痛、内臓痛等の激しい疼痛を和らげるために使用されるものである。また、アスピリン、さらにはインドメタシンなどの非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) は、一般に、関節痛、腰痛、歯痛、打撲痛等の緩和な疼痛を和らげるために使用されるものであり、これらはまた同時に、抗炎症作用も有している。

【0004】

しかしながら、モルヒネには、一般的に知られているように、連続的使用による薬物依存性が高まるという問題があり、さらに便秘作用や呼吸抑制作用などの副作用も伴うことが知られている。同様に、アスピリンやインドメタシンに代表される非ステロイド性消炎鎮痛薬は、プロスタグランジンE (PGE) の産生を阻害して鎮痛作用を発現させるため、胃潰瘍などの胃腸障害や腎機能障害等が副作用として併発されるという問題がある。このため、このような副作用を伴うモルヒネやアスピリン等の従来の鎮痛薬に代わる新たな鎮痛薬が望まれていた。

【0005】

今日まで、鎮痛作用を示す多くの化合物が報告されているが、その多くはモルヒネ系アヘンアルカロイドおよびモルヒネ誘導体である。これらは、高い鎮痛、鎮痙、鎮咳および止瀉作用があるものの、その強い依存性によって、麻薬に指定されているものも多く、従来の副作用の問題は依然として十分に解決されていなかった。

【0006】

【発明の概要】

本発明者等は、今般、置換ジフェニル基を有する特定のシクロブタンジカルボン酸誘導体が、前記したような副作用を殆ど伴わずに、優れた鎮痛作用および抗炎症作用を発揮することができるとの知見を得た。本発明はこのような知見に基

づくものである。

【0007】

よって、本発明は、副作用の殆ど伴わない鎮痛作用および抗炎症作用を有する鎮痛作用剤を提供することをその目的とする。

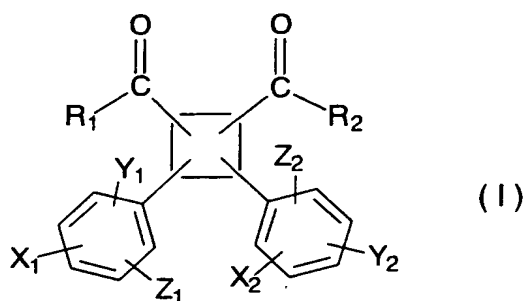
【0008】

<要旨>

従って、本発明の鎮痛作用剤は、下記式（I）で示される、置換ジフェニル基含有シクロブタンジカルボン酸誘導体を有効成分として含んでなるものである。

【0009】

【化3】



【0010】

〔式中、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 および Z_2 は同一または異なってもよくて、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基または含窒素基を表し、 R_1 および R_2 は互いに同一でも異なってもよくて、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、テルペンオキシ基、糖類または含窒素基を表す〕。

【0011】

また、本発明による鎮痛作用剤用シクロブタンジカルボン酸誘導体の製造方法は、

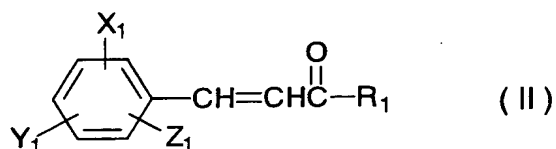
下記式(II)で示されるケイ皮酸誘導体を用意する工程、

この誘導体を有機溶媒中に分散させた後、これに光照射を行って光二量化反応を進行させる工程、

を含んでなるものである。

【0012】

【化4】



【0013】

[式中、 X_1 、 Y_1 および Z_1 は同一または異なってもよくて、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基または含窒素基を表し、 R_1 は水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、テルペンオキシ基、糖類または含窒素基を表す]。

【0014】

<効果>

本発明の鎮痛作用剤は、前記式 (I) の構造を有する、置換ジフェニル基含有シクロブタンジカルボン酸誘導体を有効成分として含んでなるものであり、これにより、頭痛、腹痛、神経痛、癌疼痛等の各種の疾患における疼痛に対して優れた鎮痛効果を示すことができ、かつ、抗炎症作用も示すことができる。そして同時に、このような構成を有する本発明の鎮痛作用剤によれば、従来の鎮痛採用剤で問題となっていた副作用、例えば、モルヒネ等でみられるような麻薬性問題、およびアスピリンやインドメタシン等の非ステロイド性消炎鎮痛薬にみられる胃腸障害の問題、等の副作用を殆ど伴わない。

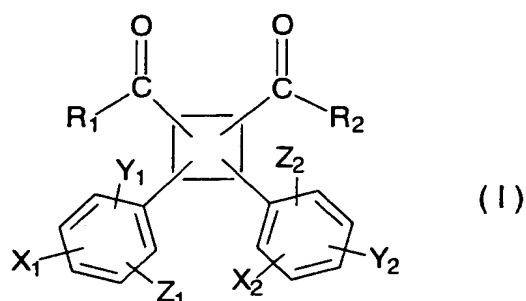
【0015】

【発明の具体的説明】

本発明によれば、下記式 (I) であらわされる構造式を有するシクロブタンジカルボン酸誘導体を有効成分として含んでなる鎮痛作用剤が提供される。

【0016】

【化 5】



【0017】

〔式中、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 および Z_2 は同一または異なってもよくて、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基または含窒素基を表し、 R_1 および R_2 は互いに同一でも異なってもよくて、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アリアルコキシ基、テルペンオキシ基、糖類または含窒素基を表す〕。

【0018】

ここで、「シクロブタンジカルボン酸誘導体」には、前記式 (I) であらわされる構造式を有するシクロブタンジカルボン酸化合物そのものの他、この化合物の薬学的に許容される塩も含まれ、さらには、前記化合物および塩が溶媒和物（例えば水和物）として存在することができる場合にはそのような溶媒和物も包含される。そして、前記薬学的に許容される塩としては、シクロブタンジカルボン酸化合物の塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等が挙げられる。

【0019】

また、「有効成分として」含んでなるとは、剤型に応じた担体を含む場合を包含することは当然として、併用可能な他の薬剤成分を含有してもよいことも意味する。このような併用可能な薬剤成分としては、例えば、モルヒネ、アスピリン、インドメタシン等のような鎮痛作用を有する慣用薬剤の成分や、胃腸内の保護を目的とした薬剤成分等が挙げられる。さらには、このような併用可能な薬剤成分としては、防腐剤、結合剤、安定化剤、潤滑剤、香料等のもも挙げられる。

また、本発明の鎮痛作用剤において使用される該シクロブタンジカルボン酸誘導体としては、前記式 (I) であらわされるシクロブタンジカルボン酸誘導体に包含される誘導体であれば、それらから 1 種若しくは複数種選択して使用することも可能である。

【0020】

前記式 (I) 中の X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 および Z_2 の定義におけるハロゲン原子としては、例えば塩素原子、フッ素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。同様に、前記アルキル基としては、低級アルキル基、就中 $C_1 \sim C_6$ のもの、例えばメチル基、エチル基、プロピル基およびブチル基が例示され、また、前記アルコキシ基としては、アルキル部分が低級アルキル基（就中 $C_1 \sim C_6$ ）のもの、例えばメトキシ基およびエトキシ基が例示される。さらに、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 および Z_2 の定義における含窒素基としては、ニトロ基および置換または非置換アミノ基（置換アミノ基の場合の置換基は例えば低級アルキル基である）が例示される。

【0021】

本発明の好ましい態様においては、前記式 (I) 中の X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 および Z_2 としては、水素原子、水酸基またはハロゲン原子であることが好ましい。本発明のさらに好ましい態様においては、前記 X_1 、 Y_1 および Z_1 のいずれか一つと、 X_2 、 Y_2 および Z_2 のいずれか一つが共に、水酸基またはハロゲン原子のいずれかであり、かつ X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 および Z_2 のその他のものが水素原子であることが好ましい。

【0022】

前記したように、前記式 (I) において、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 および Z_2 は、互いに同一であっても異なってもよい。従って、これらが互いに、 $X_1 = X_2$ 、 $Y_1 = Y_2$ 、 $Z_1 = Z_2$ の関係あることもでき、これは本発明における好ましい態様の一つである。

【0023】

前記式 (I) 中の R_1 および R_2 の定義におけるハロゲン原子としては、例えば塩素原子、フッ素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。同様に、そ

のようなアルコキシ基としては、低級アルコキシ基、就中 $C_1 \sim C_6$ のもの（例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基またはブトキシ基である）、または長鎖飽和または不飽和アルコキシ基（就中 C_7 以上のもの）（置換基としては、例えばニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、オキシ基、ハロゲン原子その他である）が例示される。また、アリアルオキシ基としては、フェノキシ基、ニトロフェノキシ基、シアノフェノキシ基、ナフトキシ基などの炭素数6～20の置換または非置換アリアルオキシ基（置換基としては、例えばニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、オキシ基、ハロゲン原子その他である）が例示される。さらに、前記式（I）中の R_1 および R_2 の定義におけるテルペンオキシ基としては、モノテルペンオキシ基、ジテルペンオキシ基またはトリテルペンオキシ基が例示される。糖類としては、単糖類（ラムノース、グルコースなど）、アミノ糖類（グルコサミン、ガラクトサミンなど）、またはオリゴ糖類（ショ糖、トレハロースなど）等由来の基が挙げられ、例えばグルコシド基、ガラクシド基またはラムノシド基が好ましいものとして例示される。さらに、含窒素基としては、置換または非置換アミノ基（例えばアルキルアミノ基、フェニルアミノ基またはアラキルアミノ基）、アルカロイド（例えばインカピリン）、アミノ酸（例えばグリシン、アラニン、フェニルアラニン等）等が例示される。

【0024】

本発明の好ましい態様においては、前記式（I）中の R_1 および R_2 としては、水酸基、メトキシ基およびニトロフェノキシ基のいずれかであることが好ましい。

前記したように、前記式（I）において、 R_1 および R_2 は、互いに同一であっても異なってもよい。本発明の好ましい態様の一つにおいては、 $R_1 = R_2$ である。

【0025】

本発明の鎮痛作用剤に有効成分として含まれる、前記式（I）で示される置換ジフェニル基含有シクロブタンジカルボン酸誘導体の具体例を挙げれば、例えば、 α -トルキシル酸〔すなわち、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 および $Z_2 = H$ （水素原子）、 R_1 および $R_2 = H$ 〕、4,4'-ジヒドロキシ- α -トルキシル酸〔

すなわち、 X_1 、 Y_1 および Z_1 のいずれか一つと X_2 、 Y_2 および Z_2 のいずれか一つ＝水酸基、 R_1 および $R_2 = H$]、 α -トルキシル酸ビス (p-ニトロフェニル) [すなわち、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 および $Z_2 = H$ 、 R_1 および $R_2 =$ ニトロフェノキシ基]、 α -トルキシル酸ジメチルエステル、4,4'-ジヒドロキシ- α -トルキシル酸ジメチルエステル [すなわち、 X_1 、 Y_1 および Z_1 のいずれか一つと X_2 、 Y_2 および Z_2 のいずれか一つ＝水酸基、 R_1 および $R_2 =$ メトキシ基]、 β -トルキシル酸 [すなわち、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 および $Z_2 = H$ 、 R_1 および $R_2 = H$]、 β -トルキシル酸ビス (p-ニトロフェニル)、4,4'-ジクロロ- β -トルキシル酸、インカピラティン、3''-メトキシインカピラティン、が例示される。

【 0 0 2 6 】

本発明において、鎮痛作用剤に有効成分として含まれる、前記式 (I) で示される置換ジフェニル基含有シクロブタンジカルボン酸誘導体は、天然源から得ることができ、または合成して得ることができる。

【 0 0 2 7 】

本発明の鎮痛作用剤に使用されるシクロブタンジカルボン酸誘導体は、前記した構造式が得られる限り、いずれの方法によって製造されても良い。従って、用意されたシクロブタン環に、別途用意した置換フェニル基やカルボキシ基を導入するように製造するものであってよい。

【 0 0 2 8 】

本発明の好ましい態様によれば、本発明の鎮痛作用剤用シクロブタンジカルボン酸誘導体の製造方法としては、下記のようなものが挙げられる。

すなわち、本発明の鎮痛作用剤に使用されるシクロブタンジカルボン酸誘導体は、

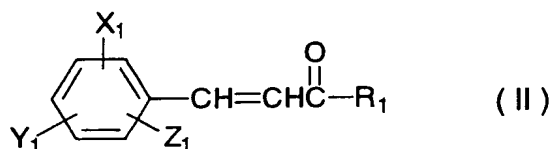
下記式 (II) で示されるケイ皮酸誘導体を用意する工程、

この誘導体を有機溶媒中に分散させた後、これに光照射を行って光二量化反応を進行させる工程、

を含んでなる方法により製造することができる。

【 0 0 2 9 】

【化 6】



【0 0 3 0】

〔式中、 X_1 、 Y_1 および Z_1 は前記式 (I) の場合と同様であり、従ってこれら X_1 、 Y_1 および Z_1 は同一または異なってもよくて、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基または含窒素基を表し、また、 R_1 も前記式 (I) の場合と同様であり、従って R_1 は水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、テルペンオキシ基、糖類または含窒素基を表す〕。

【0 0 3 1】

ここで、光二量化反応とは、光励起により分子が同種の基底状態分子と結合して、1対1付加物を生ずる反応のことをいう。またその光照射条件は、光二量化反応を進行することができる限り、特に限定されないが、具体例を挙げれば、例えば試験管中、適当な溶媒に分散させた化合物に外部から高圧水銀ランプにより光照射するというような条件である。

また前記方法における有機溶媒としては、前記式 (II) の誘導体を分散もしくは溶解することができるものであれば特に限定されないが、例えば、ヘキサン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、エチルエーテル、エタノール、メタノール、酢酸エチル等が使用可能なものとして例示することができる。

【0 0 3 2】

光二量化反応による前記本発明の製造方法には、光二量化反応により直接本発明の鎮痛作用剤用のシクロブタンジカルボン酸誘導体を製造する場合の他、光二量化反応により目的とする該誘導体の前駆体を製造し、さらに得られた前駆体を例えば還元反応や加水分解反応等の反応により反応させて、本発明において目的とする鎮痛作用剤用シクロブタンジカルボン酸誘導体を製造するような場合も包含される。

【 0 0 3 3 】

本発明の鎮痛作用剤に使用されるシクロブタンジカルボン酸誘導体の製造方法の具体例を挙げれば、下記のようなものが挙げられる。

例えば、本発明のシクロブタンジカルボン酸誘導体のうち、例えば β -トルキシシン酸ビス(p-ニトロフェニル)は、ケイヒ酸クロライドとニトロフェノールの反応生成物であるニトロフェニルシンナメートを光二量化反応(例えば固相光二量化反応)に供することで得ることができる。なお、ここで固相光二量化反応とは、溶液ではなく、結晶状態での光二量化反応のことをいう。

【 0 0 3 4 】

また本発明のシクロブタンジカルボン酸誘導体のうち、例えば α -トルキシル酸ビス(p-ニトロフェニル)は、ケイヒ酸の光二量化反応(例えば固相光二量化反応)をハロゲン化剤(塩化チオニル、塩化オキザリル、三塩化リン等)と反応させて生ずるトルキシル酸クロライド1モルに対して、ニトロフェノール2モルを反応させることにより得ることができる。

【 0 0 3 5 】

また、本発明において、前記置換ジフェニル基含有シクロブタンジカルボン酸誘導体を天然源から得る場合には、例えばインカピラティンは、ノウゼンカズラ科植物の角蒿(*Incarvillea sinensis* Lam.)等に含まれているため、これらから慣用の手段により抽出精製することによって得ることができる。

【 0 0 3 6 】

本発明による鎮痛作用剤は、医薬品または食品の形態で提供される。医薬品として用いられる場合には、乾燥粉末、散剤、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、包み剤、ドロップ剤、液剤などの形で提供される。このとき該鎮痛作用剤は、目的とする剤形や使用条件等に応じて、他の成分、例えば、賦形剤、防腐剤、結合剤、安定化剤、静電防止剤、潤滑剤、香味料等のものを包含することができる。一方、食品として用いられる場合には、ガム、キャンディ、ゼリー、錠菓、飲料などの形で提供することも可能である。

【 0 0 3 7 】

医薬品として用いて投与する場合には、経口投与、非経口投与、吸入、経直腸

投与、局所投与などの各種投与形態を採用することができる。このうち、非経口投与には、皮下注射、静脈内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与または注入などが含まれる。従って、例えば鼻、口腔、舌下、直腸等の粘膜投与あるいは経皮投与、埋め込み剤による投与も可能である。

例えば、本発明による鎮痛作用剤が乾燥粉末の形で提供され、これを注射剤として使用する場合には、この粉末を、蒸留水または塩化ナトリウムおよび糖類(グルコース、マンニトール、イノシトール等)で調製した等張水溶液に溶解させた後、活性成分をその対象疾病に対して有効な生体内薬物濃度で、注射剤として静脈内、筋肉内、皮下、臓器内あるいは直接腫瘍部ないし腫瘍切除部等の病巣に投与することができる。

【 0 0 3 8 】

用量は、これらの成分が急性毒性を示さないことより、一般に 1 回当たり約 0 . 1 ~ 5 0 0 m g / k g 体重の範囲内であり、通常 1 日に 1 ~ 5 回投与されることが好ましい。ただし、正確な用量は、患者の年齢、体重、症状、投与経路などを考慮して、前記範囲内から決められることが好ましい。

【 0 0 3 9 】

【発明の効果】

本発明の鎮痛作用剤が、前記式 (I) の構造を有する、置換ジフェニル基含有シクロブタンジカルボン酸誘導体を有効成分として含んでなるものであり、これにより、頭痛、腹痛、神経痛、癌疼痛等の各種の疾患における疼痛に対して優れた鎮痛効果を示すことができ、かつ、抗炎症作用も示すことができるものであって、同時に、従来の鎮痛採用剤で問題となっていた副作用、例えば、モルヒネ等でみられるような麻薬性問題、およびアスピリンやインドメタシン等の非ステロイド性消炎鎮痛薬にみられる胃腸障害の問題、等の副作用を殆ど伴わないものであることは、【発明の概要】の項において前記したところである。

【 0 0 4 0 】

【実施例】

下記に示す諸例は、本発明を具体的に説明するものである。ただし、本発明はこれらに限定されるものではない。

以下に本発明に従う鎮痛作用薬の合成例を示す。

【 0 0 4 1 】

合成例 1

ケイヒ酸 1. 0 g を用意し、これを試験管中でヘキサン中に分散させて、2 日間光照射して、光二量化反応を起こさせた。反応終了後、反応物をエーテルで数回洗浄することにより、 α -トルキシル酸（試料 1）9 0 0 m g を得た。

得られた化合物について、融点および NMR（核磁気共鳴）法等により、その理化学的性質を測定した。その結果を文献（A.Baracchi, S.Chimichi, F.D.Sio, D.Donati, R.Nesi, P.Sarti-Fantoni : HETEROCYCLES . 24 , No10, 2863-2870, 1986 年.、および G.Montaudou, S.Caccamese : Journal of Organic Chemistry, 38, No4 , 710-716, 1973 年）記載の文献値と比較することにより（例えば、融点：測定値 2 7 4 - 2 7 5 °C、文献値 2 7 4 - 2 7 8 °C）、試料 1 として得られた化合物が α -トルキシル酸であることが同定された。

【 0 0 4 2 】

合成例 2

p-クマル酸 1. 0 g を用意し、これを試験管中でヘキサン中に分散させて、1 日間光照射して、光二量化反応を起こさせた。反応終了後、反応物をエーテルで数回洗浄することにより、4, 4'-ジヒドロキシ- α -トルキシル酸（試料 2）9 8 0 m g を得た。

得られた化合物について、融点および NMR 法等により、その理化学的性質を測定した。その結果を文献（W.H.Morrison, III, R.D.Hartley, D.S.Himmelsbach : Journal of Agricultural and Food Chemistry. 40 768-771, 1992 年）記載の文献値と比較することにより（例えば、融点：測定値 3 0 0 °C 以上、文献値 3 4 0 °C）、試料 2 として得られた化合物が 4, 4'-ジヒドロキシ- α -トルキシル酸であることが同定された。

【 0 0 4 3 】

合成例 3

p-ニトロフェノール 6. 0 g を 6 0 m l のテトラヒドロフランに溶解させた後、ピリジン 1. 9 g を加え、系内の温度を 0 ~ 5 °C に保持し、反応液 A とした

。次にこの反応液Aにケイヒ酸クロライド6.8gをテトラヒドロフラン2mlに溶かした溶液をゆっくりと滴下し、反応させた。2時間反応させた後、反応液を水800ml中に加え、生じる沈澱物を濾別して乾燥させた。次いで、この乾燥させた沈澱物6gをヘキサン中に分散させ、10時間光照射を行い、 β -トルキシニン酸ビス(p-ニトロフェニル)(試料3)を得た。試料3は、さらにメチルエチルケトンで再結晶精製した。

【0044】

得られた化合物について、融点およびNMR法等により、その理化学的性質を測定した。その結果を文献(T.Nishikubo,E.Takahashi,T.Miyaji,T.Iizawa:Bulletin of Chemical Society Japan, 58 3399-3400,1985年)記載の文献値と比較することにより(例えば、融点:測定値195-196℃、文献値192-193℃)、試料3として得られた化合物が β -トルキシニン酸ビス(p-ニトロフェニル)であることが同定された。

【0045】

合成例4

前記試料3(690mg)と水酸化カリウム360mgをメタノール7ml中に加えて3時間還流させた後、塩酸でpH3に調整した。得られた反応液を水に加え、生じる沈澱物を濾別して乾燥させることにより、 β -トルキシニン酸(試料4)を得た。試料4は、さらに酢酸で再結晶精製した。

得られた化合物について、融点およびNMR法等により、その理化学的性質を測定した。その結果を文献(T.Nishikubo,E.Takahashi,T.Miyaji,T.Iizawa:Bulletin of Chemical Society Japan, 58 3399-3400, 1985年., およびG.Montaudo, S.Caccamese:Journal of Organic Chemistry,38,No4,710-716,1973年)記載の文献値と比較することにより(例えば、融点:測定値208-209℃、文献値209-210℃)、試料4として得られた化合物が β -トルキシニン酸であることが同定された。

【0046】

合成例5

α -トルキシル酸435mgに塩化チオニル2.47gおよびジメチルホルム

アミド 1 滴を加えて 3 時間還流させた後、未反応の塩化チオニルを減圧除去して α -トルキシル酸クロリドを得た。次に p-ニトロフェノール 230 mg をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解させた後にピリジン 0.5 g を加え、系内温度を 0 ~ 5℃ に保持した。ここに前記の α -トルキシル酸クロリド 500 mg をテトラヒドロフラン 1 ml に溶かした溶液をゆっくり滴下し、反応させた。2 時間反応させた後、得られた反応液を水 500 ml に入れ、生じる沈澱物を濾過後乾燥させ、 α -トルキシル酸ビス (p-ニトロフェニル) (試料 5) を得た。試料 5、はさらにメチルエチルケトンで再結晶精製した。

【 0 0 4 7 】

得られた試料 5 の理化学的性質を測定すると、下記の通りであった。

融点：230 - 231℃

Positive FAB-MS(m/z):538 [M+H]⁺

¹H-NMR(CDCl₃-d) δ :8.08(4H,dd,J=1.98,6.92Hz), 7.43(12H,m), 6.45(4H,dd,J=1.98,6.92Hz), 4.75(4H,m), 4.34(4H,m)

上記の理化学的性質から、得られた試料 5 の化合物が α -トルキシル酸ビス (p-ニトロフェニル) であることが同定された。

【 0 0 4 8 】

合成例 6

4-クロロケイヒ酸 500 mg を用意し、これを試験管中でヘキサン中に分散させ、2 日間光照射して、光二量化反応を起こさせた。反応終了後、反応液を濾過し乾燥させて、4, 4'-ジクロロ- β -トルキシニン酸 (試料 6) を得た。試料 6 は、さらに酢酸を用いて再結晶精製した。

得られた化合物について、融点および NMR 法等により、その理化学的性質を測定した。その結果を文献 (M.D.Cohen,G.M.J.Schmidt,F.I.Sonntag:Journal of Chemical Society.2000-2013,1964年) 記載の文献値と比較することにより (例えば、融点:測定値 159 - 160℃、文献値 160℃)、試料 6 として得られた化合物が 4, 4'-ジクロロ- β -トルキシニン酸であることが同定された。

【 0 0 4 9 】

合成例 7

トリメチルシリルジアゾメタン 4 ml をエーテル 10 ml に混ぜた溶液を、 α -トルキシル酸（試料 1） 1.0 g をメチルエチルケトン 40 ml に加えた溶液中に、ゆっくりと滴下した。1 時間放置後、反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマト（MERCK 社製 No. 9385、500 ml）に付し、移動相（クロロホルム：メタノール＝50：1）を用いて溶出させて、分画しフラクション 1～40（各 10 ml ずつ）を得た。得られたフラクション 24～38 から 308 mg の α -トルキシル酸ジメチルエステル（試料 7）を得た。試料 7 は、さらにクロロホルムを用いて再結晶精製した。

【0050】

得られた化合物について、融点および NMR 法等により、その理化学的性質を測定した。その結果を文献（A.Baracchi, S.Chimichi, F.D.Sio, D.Donati, R.Nesi, P.Sarti-Fantoni : HETEROCYCLES. 24, No10, 2863-2870, 1986 年）記載の文献値と比較することにより（例えば、融点：測定値 172-174℃、文献値 174℃）、試料 7 として得られた化合物が α -トルキシル酸ジメチルエステルであることが同定された。

【0051】

合成例 8

トリメチルシリルジアゾメタン 4 ml をエーテル 10 ml に混ぜた溶液を、4',4''-ジヒドロキシ- α -トルキシル酸（試料 2） 1.0 g をメチルエチルケトン 40 ml、MeOH 20 ml に加えた溶液中に、ゆっくりと滴下した。1 時間放置後、反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマト（MERCK 社製 No. 9385、500 ml）に付し、移動相（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1、2：1、1：1、1：2、各 600 ml）で順次溶出させて、分画しフラクション 1～140（各 15 ml ずつ）を得た。得られたフラクション 71～135 から 4',4''-ジヒドロキシ- α -トルキシル酸ジメチルエステル（試料 8） 999.1 mg を得た。試料 8 は、さらにクロロホルムを用いて再結晶精製した。

【0052】

得られた化合物について、融点および NMR 法等により、その理化学的性質を測定した。その結果を文献（H.Koshino, S.Terada, T.Yoshihara, T.Shimanuki, T.S

ato, A. Tajimi: Phytochemistry. 27, No5, 1333-1338, 1988年.) 記載の文献値と比較することにより (例えば、融点: 測定値 178-181℃、文献値 174-177℃)、試料 8 として得られた化合物が 4, 4'-ジヒドロキシ- α -トルキシル酸ジメチルエステルであることが同定された。

【0053】

鎮痛抗炎症活性試験

被験薬として試料 1~9 を用いて鎮痛抗炎症活性試験 (いわゆる、ホルマリンテスト) を行った。

刺激薬として、1. 0%ホルマリン液 20 μ l をマウス (5週令の雄性 ICR 系を購入後、1週間検疫馴化したもの) の後脚せき足 (足の裏の皮下) に注入した後、マウスが痛みを和らげるために後脚を舐める動作をストップウォッチを用いて5分間ずつ連続して30分間測定した。この際、各被験薬物 (試料 1~9) については、0. 5%ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート (アトラス社製品 Tween80) 水溶液を用いて、それぞれに 40 mg/kg の投与量に相当するような懸濁液を調製した。各資料に関する懸濁液各 100 μ l を、それぞれマウスに刺激 15 分前に腹腔内投与した。なお Control 群としては、0. 5% Tween80 の同容量をマウスの腹腔内投与した。

【0054】

通常このようなホルマリンテストを行なうと、次のような一相反応 (First Phase) 及び二相反応 (Second Phase) の二つの反応が起こることが知られている。

一相反応とは、ホルマリン刺激後、0~10分の間での痛みによる反応のことをいい、ホルマリン注入によって、知覚神経の終末を直接刺激して起こる痛みによる反応のことである。これを抑制する作用を有するものとしては、現在のところモルヒネ等の麻薬性鎮痛薬のみである。一方、二相反応とは、ホルマリン刺激後、10~30分の間での痛みによる反応のことをいい、ホルマリンを注入したことによって炎症を起こした時の痛みによる反応のことである。この反応はアスピリン等の通常の鎮痛薬で抑制できる。

【0055】

鎮痛抗炎症活性の評価法としては、0から10分後までの相と10から30分

後までの相との2つの相に分けて評価するものとし、それぞれについてマウスが後脚を舐めた時間(Licking Time)の全秒数を算出して、その値をControlと比較することとした。

【0056】

得られた結果(n=10、平均値±標準誤差)を、次の表1に示した。また、図1および図2に、これらのホルマリンテストの結果を一相目と二相目についてそれぞれ分けてグラフとして示した。

【0057】

表1

1.0%ホルマリン刺激時(20 μ l 注入) 試料:40mg/kg、腹腔内投与(1群10匹)

	一相反応(0~10分)	二相反応(10~30分)
Control	121.33 \pm 5.32	183.51 \pm 20.10
試料1	57.56 \pm 4.84	43.01 \pm 4.83
試料2	102.34 \pm 4.09	7.12 \pm 3.29
試料3	92.18 \pm 5.63	82.82 \pm 18.47
試料4	59.40 \pm 7.19	74.75 \pm 11.94
試料5	90.63 \pm 5.50	60.40 \pm 10.45
試料6	59.37 \pm 6.04	34.44 \pm 9.13
試料7	80.81 \pm 5.66	58.01 \pm 12.26
試料8	89.65 \pm 4.67	122.70 \pm 7.16
試料9	86.97 \pm 7.18	92.02 \pm 18.41

【0058】

急性胃潰瘍試験

被験薬として試料2及びインドメタシンを用いて急性胃潰瘍試験を行った。インドメタシンは、ラットに50mg/kg以上経口投与すると、7時間後には明白な胃潰瘍が発生することが認められた。一方、試料2については、10~300mg/kgを経口投与して同様の試験を行ったが、いずれの場合についても潰瘍の発生は全く認められなかった。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

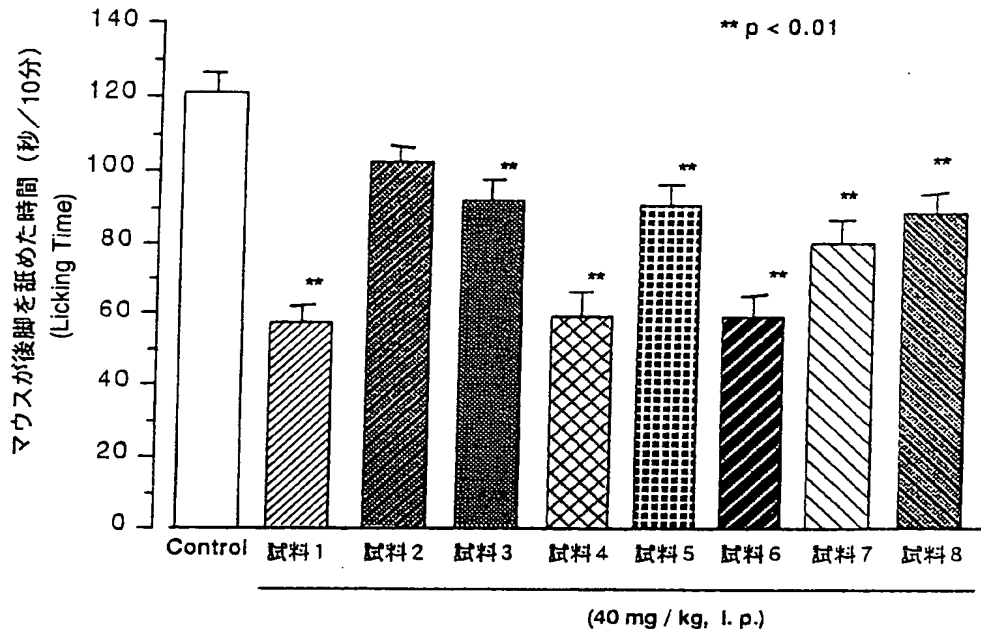
試料 1 ～ 試料 9 を腹腔内投与したときの一相目 (First Phase = 0 ～ 1 0 分) における鎮痛抗炎症活性試験 (ホルマリンテスト) の結果を表した図である。

【図 2】

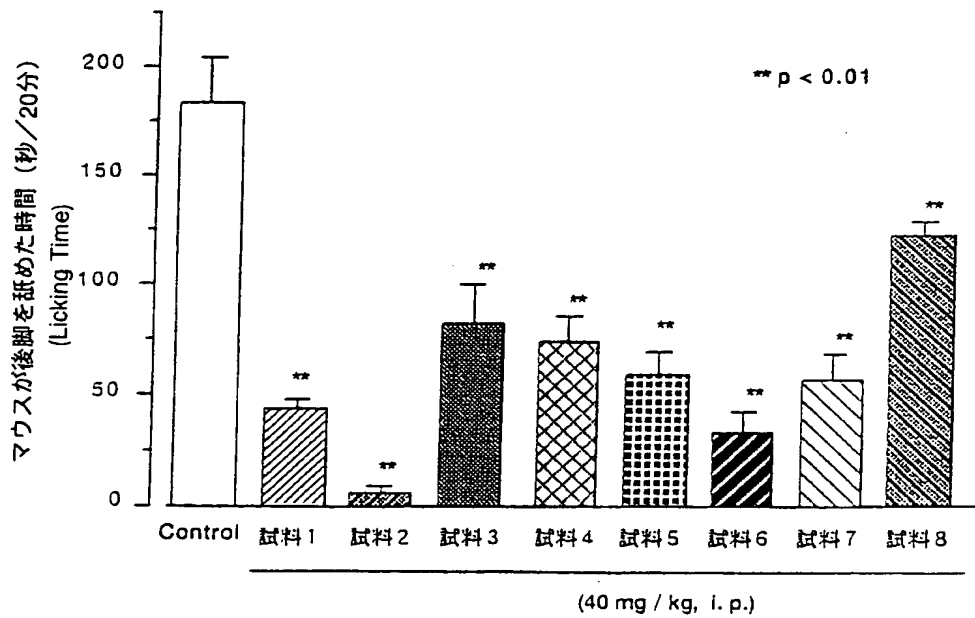
試料 1 ～ 試料 9 を腹腔内投与したときの二相目 (Second Phase = 1 0 ～ 3 0 分) における鎮痛抗炎症活性試験 (ホルマリンテスト) の結果を表した図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



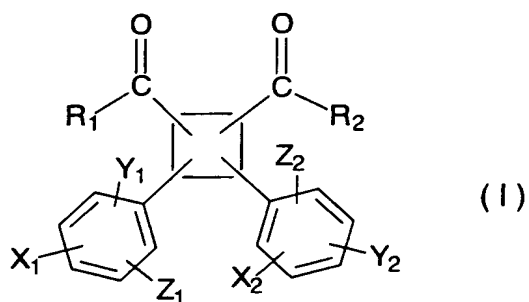
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 従来の鎮痛剤にみられたような副作用を殆ど伴わない鎮痛作用および抗炎症作用を有する鎮痛作用剤を提供することにある。

【解決手段】 下記式 (I) を有する、置換ジフェニル基含有シクロブタンジカルボン酸誘導体を有効成分として含んでなる鎮痛作用剤を得ることによる。

【化 1】



〔式中、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 および Z_2 は同一または異なってもよくて、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基または含窒素基を表し、 R_1 および R_2 は互いに同一でも異なってもよくて、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アリアルコキシ基、テルペンオキシ基、糖類または含窒素基を表す〕。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [396024347]

1. 変更年月日	1996年10月28日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都港区芝大門1丁目12番15号
氏 名	正和薬品株式会社